

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Noviop 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost.

En droppe lösning innehåller cirka 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml lösning innehåller 25 mg makrogolglycerolhydroxistearat 40 (se avsnitt 4.4)

1 ml lösning innehåller 6,35 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning

Lösningen är en klar, färglös vätska utan synliga partiklar.

pH: 5,5–6,5

Osmolalitet: 260 mOsm/kg $\pm$ 10 %

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna (inklusive äldre) med glaukom med öppen kammarvinkel och okulär hypertension.

Sänkning av förhöjt IOP hos barn med förhöjt IOP och barnglaukom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad behandling är en droppe i det påverkade ögat (ögonen) en gång dagligen. Optimal effekt uppnås om Noviop administreras på kvällen.

Doseringen av Noviop bör inte överstiga en gång dagligen eftersom mer frekvent administrering har visat sig ge sämre trycksänkande effekt.

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som vanligt.

Pediatrisk population

Doseringen av Noviop ögondroppar till barn är densamma som till vuxna. Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (fostertid kortare än 36 veckor). Data för gruppen <1 år är begränsade (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Som med alla ögondroppar, för att undvika eventuell systemisk absorption, rekommenderas att man komprimerar tårkanalen vid mediala ögonvrån (punktal ocklusion) under en minut. Detta bör göras omedelbart efter administreringen av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägsnas före administrering av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används, bör preparaten ges med minst fem minuters mellanrum.

Noviop ögondroppar är en steril lösning som inte innehåller något konserveringsmedel.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förändrad irispigmentering

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom en ökning av det bruna pigmentet i iris. Innan behandling inleds bör patienterna informeras om möjligheten till en permanent förändring av ögonfärgen. Ensidig behandling kan leda till permanent heterokromi.

Denna förändring av ögonfärgen har huvudsakligen uppstått hos patienter med melerade ögon, dvs. blå-bruna, grå-bruna, gul-bruna och grön-bruna. I studier med latanoprost sker förändringen vanligtvis inom de första 8 månaderna av behandlingen, sällan under andra eller tredje året, och har inte setts efter det fjärde året av behandlingen. Utvecklingen av irispigmenteringen avtar med tiden och stabiliseras efter fem år. Effekten av ökad pigmentering efter mer än fem år har inte utvärderats. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). Färgförändringen på iris är liten i de flesta fall och har ofta inte observerats kliniskt. Incidensen hos patienter med melerade ögon varierade från 7 till 85 %, där gul-bruna ögon hade den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen förändring observerats och hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon, har förändring sällan setts.

I en pediatrik långtidsobservationsstudie som utvärderade hyperpigmenteringsförändringar i ögat bland patienter med pediatrik glaukom, observerades mörkare färg i iris och lokaliserad irispigmentering i något större utsträckning hos gruppen av patienter som exponerades för latanoprost jämfört med den oexponerade gruppen (se avsnitt 5.1).

Färgförändringen beror på ökat melanininnehåll i melanocyterna i iris och inte på en ökning av antalet melanocyter. Vanligtvis sprider sig den bruna pigmenteringen från området runt pupillen och utåt i det påverkade ögat, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Ingen ytterligare ökning av brunt irispigment har observerats efter avslutad behandling. Det har inte haft något samband med andra symtom eller patologiska förändringar i kliniska provningar.

Varken födelsemärken (nevus) eller fräknar på iris har påverkats av behandlingen. Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren har inte observerats i kliniska provningar. Baserat på 5 års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visat sig ha någon negativ klinisk påverkan och latanoprost kan fortsätta användas om irispigmentering uppstår. Patienterna bör dock

kontrolleras regelbundet och om den kliniska situationen så kräver kan behandlingen med latanoprost avbrytas.

Det finns begränsad erfarenhet av latanoprost vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av latanoprost vid inflammatoriska och neovaskulära glaukom eller inflammatoriska tillstånd i ögat. Latanoprost har ingen eller liten effekt på pupillen, men det finns ingen erfarenhet av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Noviopt bör därför användas med försiktighet vid dessa tillstånd tills mer erfarenhet har erhållits.

Det finns begränsade data från studier på användning av latanoprost under den perioperativa delen av en kataraktoperation. Noviopt bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Noviopt bör användas med försiktighet hos patienter med herpetisk keratit i anamnesen och bör undvikas vid fall av aktiv keratit orsakad av herpes simplex och hos patienter som har haft återkommande herpetisk keratit särskilt i samband med prostaglandinanaloger.

Rapporter om makulaödem har förekommit (se avsnitt 4.8) främst vid afaki, vid pseudofaki med skador på den bakre linskapseln eller främre kammарlinserna, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (t.ex. diabetesretinopati och retinal venocklusion). Noviopt bör användas med försiktighet hos patienter med afaki, pseudofaki med skador på den bakre linskapseln eller främre kammарlinserna, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

Hos patienter med kända riskfaktorer för irit/uveit bör Noviopt användas med försiktighet.

Det finns begränsad erfarenhet från patienter med astma, men några fall av exacerbation av astma och/eller dyspné har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Astmapatienter bör därför behandlas med försiktighet tills det finns tillräcklig erfarenhet, se även avsnitt 4.8.

Periorbital missfärgning av huden har observerats, med de flesta rapporter på japanska patienter. Erfarenheterna hittills visar att periorbital missfärgning av huden inte är permanent och i vissa fall har missfärgningen gått tillbaka vid fortsatt behandling med latanoprost.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat samt omgivande områden. Dessa förändringar innefattar ökad längd, tjocklek, pigmentering, antal ögonfransar eller hår och felriktad tillväxt av ögonfransarna. Fransförändringar är reversibla efter utsättande av behandling.

Pediatrisk population

Data för effekt och säkerhet för åldersgruppen <1 år är mycket begränsade (se avsnitt 5.1). Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (fostertid kortare än 36 veckor). För barn mellan noll och under tre år som huvudsakligen lider av primärt kongenitalt glaukom (PCG) är fortfarande kirurgi (trabekulektomi/goniotomi) första linjens behandling.

Hjälpämnen

Noviopt innehåller makrogolglycerolhydroxistearat 40, vilket kan ge hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

Det har förekommit rapporter om paradoxalt förhöjt IOP efter samtidig okulär administrering av två prostaglandinanaloger. Därför rekommenderas inte användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning under graviditet har inte fastställts. Det har potentiellt skadliga farmakologiska effekter med avseende på graviditetens förlopp, det ofödda eller det nyfödda barnet. Därför ska inte Noviop användas under graviditet.

Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över i bröstmjolk. Noviop bör därför inte användas av ammande kvinnor eller så bör amning avbrytas.

Fertilitet

Latanoprost har inte visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Noviop har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I likhet med andra ögonpreparat kan administrering av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av biverkningarna är relaterade till det okulära systemet. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4). Andra okulära biverkningar är generellt övergående och uppstår vid administreringen.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är kategoriserade enligt följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Mycket sällsynta $< 1/10\,000$
<i>Infektioner och infestationer</i>				Herpetisk keratit*§	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			Huvudvärk*; yrsel*		
<i>Ögon</i>	Ökad irispigmentering, mild till måttlig konjunktiv hyperemi, ögonirritation (brännande känsla, grusighet, klåda, sveda och känsla av främmande kropp), förändring av ögonfransar och vellushår på	Punktat keratit, oftast utan symtom, blefarit, ögonsmärta, fotofobi, konjunktivit*	Ögonlocksödem, torra ögon, keratit*, dimsyn, makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem*, uveit*	Irit*, kornealödem*, korneaerosion, periorbitalt ödem, trichiasis*, distichiasis, iriscysta*§; lokala hudreaktioner på ögonlocken, mörkare palpebralhud på ögonlocken, pseudopemfigoid på ögonkonjunktiva*§	Förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000
	ögonlocket (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar)				
Hjärtat			Angina, palpitationer*		Instabil angina
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Astma*, dyspné*	Astmaexacerbation	
Magtarmkanalen			Illamående, kräkningar		
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag	Pruritus	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi*, artralgi*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta*		

*Biverkning identifierad efter marknadsintroduktion

§ Biverkningens frekvens beräknad med "The Rule of 3"

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ingen information finns tillgänglig.

Pediatrisk population

I två korttidsstudier (≤12 veckor) inkluderande 93 (25 och 68) barn var säkerhetsprofilen liknande den för vuxna och inga nya biverkningar identifierades. Säkerhetsprofilen för korttidsbehandling var också likvärdig för de olika pediatrika grupperna (se avsnitt 5.1) Biverkningar som är vanligare hos barn jämfört med vuxna är: nasofaryngit och pyrexia.

I en pediatrisk långtidsobservationsstudie med 115 patienter överensstämde säkerhetsprofilen med den som rapporterats i tidigare pediatrika studier och inga nya biverkningar identifierades (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26

4.9 Överdoser

Symtom

Förutom okulär irritation och konjunktival hyperemi, finns inga andra kända okulära biverkningar om latanoprost överdoseras.

Behandling

Om Noviop förtärs av misstag kan följande information vara av värde: En flaska innehåller 125 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % genomgår första passagemetabolism i levern. Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga gav inga symtom, men en dos på 5,5-10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärtor, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettningar. Hos apa har latanoprost givits intravenöst i doser om upp till 500 mikrogram/kg utan större effekter på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apa har associerats med övergående bronkkonstriktion. Dock inducerades inte bronkkonstriktion hos patienter med måttlig bronkialastma när latanoprost applicerades lokalt i ögonen i en dos sju gånger den kliniska dosen av latanoprost.

Om överdosering med Noviop inträffar ska behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, medel vid glaukom samt miotika, prostaglandinanaloger, ATC-kod: S01EE01.

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen latanoprost, en prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog, är en selektiv prostanoid FP-receptoragonist som sänker det intraokulära trycket (IOP) genom att öka utflödet av kammarvatten. Sänkning av IOP hos människa inträder cirka 3–4 timmar efter administrering och maximal effekt uppnås efter 8–12 timmar. Tryckreduceringen bibehålls i minst 24 timmar.

Studier på djur och människa tyder på att den huvudsakliga verkningsmekanismen är ökat uveoskleralt avflöde, även om viss ökning av flödeskapacitet (minskning av flödesmotstånd) har rapporterats hos människa.

Farmakodynamisk effekt

Pivotala studier har visat att latanoprost är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar där man undersökte kombinationsanvändning utförts. Dessa innefattar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonist (timolol). Korttidsstudier (1 eller 2 veckor) tyder på att effekten av latanoprost är additiv i kombination med adrenerga agonister (dipivefrin), perorala karbanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinerga agonister (pilocarpin).

Kliniska prövningar har visat att latanoprost inte har någon signifikant effekt på produktionen av kammarvatten. Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på blod-kammarvattenbarriären.

Latanoprost har ingen eller försumbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när det används i klinisk dos och i studier på apor. Mild till måttlig konjunktiv eller episkleral hyperemi kan dock uppstå vid topikal behandling.

Kronisk behandling med latanoprost av apor som genomgått extrakapsulär linsborttagning påverkade inte de retinala blodkärlen vid bestämning med fluoresceinangiografi.

Latanoprost har inte orsakat fluoresceinläckage i det bakre segmentet av pseudofaka ögon hos människa vid korttidsbehandling.

Latanoprost i kliniska doser har inte konstaterats ha någon signifikant farmakologisk effekt på hjärt-kärl eller andningsorganen.

Den publicerade studien United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) är en randomiserad, trippelblindad, placebokontrollerad studie där man utvärderade effekten av latanoprostögondroppar (50 mikrogram/ml) för att bevara synfältet hos 516 patienter med nydiagnostiserat milt till måttligt öppenvinkelglaukom. Femtio patienter (25,6 %, 95 % KI 20,1–31,8) i placebogruppen hade synfältsförsämring som var förenlig med glaukom jämfört med 35 patienter (15,2 %, 95 % KI 10,8–20,4) i latanoprostgruppen ($p = 0,006$), vilket var associerat med en minskning av det intraokulära trycket från baslinjen på 3,8 mmHg i latanoprostgruppen och 0,9 mmHg i placebogruppen (efter LOCF-justering (last observation carried forward)). Tiden till första försämring var signifikant längre i latanoprostgruppen än i placebogruppen (justerad riskkvot 0,44, 95 % KI 0,28–0,69, $p = 0,0003$). Trots tidigt avbrytande av studien efter interimanalys baserad på primärt resultat för tid till händelsen och den potentiella begränsningen på grund av hög förlust vid uppföljning av patienter, visade studien att sänkning av trycket i ögonen med latanoprost fördröjde synfältsförsämring hos vissa patienter med milt till måttligt öppenvinkelglaukom.

Pediatrik population

Effekten av latanoprost hos barn ≤ 18 år visades i en 12 veckors dubbelblind klinisk studie där latanoprost jämfördes med timolol hos 107 patienter med diagnosen okulär hypertension och pediatrikt glaukom. Neonatala barn skulle ha en fosterlängd på minst 36 veckor. Patienterna fick antingen latanoprost 50 mikrogram/ml en gång dagligen eller timolol 0,5 % (eller alternativt 0,25 % för barn under tre år) två gånger dagligen. Primär effektvariabel var medelvärde för sänkning av det intraokulära trycket (IOP) från baslinjen vid vecka 12. Medelvärde för reduktion av IOP var likvärdigt för latanoprost- respektive timololgruppen. För alla studerade åldersgrupper (0 till <3 år, 3 till <12 år och 12 till 18 år) var medelvärde för IOP-reduktion vecka 12 likvärdigt mellan latanoprostgruppen och timololgruppen. Effektdata för åldersgruppen 0 till <3 år baserades emellertid endast på 13 patienter som behandlades med latanoprost och ingen relevant effekt kunde visas för de fyra patienter som representerade åldersgruppen 0 till <1 år i studien gjord på barn. Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (fostertid kortare än 36 veckor).

Sänkningen av IOP för gruppen patienter med primär kongenital/infantil glaukom (PCG) var likvärdig mellan latanoprostgruppen och timololgruppen. Gruppen med juvenilt glaukom med öppen kammarvinkel och afakiskt glaukom (icke-PCG) visade liknande resultat som de med PCG.

Effekten på IOP sågs, som hos vuxna, efter en veckas behandling (se tabell) och kvarstod under hela den 12 veckor långa studieperioden.

Tabell: IOP-reduktion (mmHg) vid vecka 12 för gruppen med aktiv behandling och från baslinjen				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Baslinje, medelvärde (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Förändring från baslinjen vecka 12, medelvärde†(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-värde vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Icke-PCG N=25	PCG N=26	Icke-PCG N=28
Baslinje, medelvärde (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)

Förändring från baslinjen vecka 12, medelvärde [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-värde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardfel.

[†] Justerad beräkning baserat på en kovariansanalysmodell (ANCOVA)

Två icke-interventionella (non-interventional, NI) långsiktiga säkerhetsstudier efter godkännande (post-authorisation safety studies, PASS) utformades för att beskriva förekomsten av hyperpigmenteringsförändringar i ögat under totalt 10 års uppföljning genom att kombinera data som samlats in under studiens treårsperiod och den utökade 7-åriga uppföljningsstudien bland pediatrika patienter med glaukom eller förhöjt IOP. Totalt 115 patienter övergick från moderstudien och ingick i den fullständiga analysuppsättningen (Full Analysis Set, FAS).

Patienter som var kvalificerade för studien (<18 år) kategoriserades i 3 grupper: 76 patienter i latanoprostgruppen (kontinuerligt behandlade med latanoprost i ≥ 1 månad); 1 patient i gruppen icke-latanoprost-prostaglandinanaloger (PGA) (kontinuerligt behandlade med icke-latanoprost-PGA i ≥ 1 månad); och 38 i oexponerade för PGA (ej behandlade kontinuerligt med någon PGA i ≥ 1 månad). Studieresultatet visade att hyperpigmenteringsförändringar i ögat observerades hos endast ett litet antal patienter i båda behandlingsgrupperna, med högre frekvens i gruppen som exponerades för latanoprost än i gruppen som inte exponerades för PGA. Hyperpigmenteringsfrekvensen för ögonfransar var 4,5 % jämfört med 0 % och frekvensen av irishyperpigmentering var 6,0 % jämfört med 3,0 % i gruppen som exponerades för latanoprost respektive gruppen som inte exponerades för PGA. Incidensen (per 100 patientår) av hyperpigmenteringsförändringar i ögat var låg och jämförbar i båda behandlingsgrupperna: ögonfransförlängning 2,53 jämfört med 3,35, irishyperpigmentering 0,92 jämfört med 0,42 och ögonfranshyperpigmentering: 0,69 jämfört med ingen.

Inga allvarliga biverkningar (serious adverse events, SAE) ansågs relaterade till studiebehandlingen. Majoriteten av behandlingsrelaterade biverkningar (treatment emergent adverse events, TEAE) som rapporterades var i systemorganklassen ögon, som oftast var lindriga och mer frekvent rapporterades i gruppen som exponerades för latanoprost än i gruppen som inte exponerades för PGA. Inga kliniskt signifikanta säkerhetsproblem eller nya säkerhetsproblem/olika frekvenser av biverkningar (adverse events, AE) identifierades jämfört med den befintliga säkerhetsprofilen. Totalt sett är frekvensen av säkerhetseffektmått som observerats i denna studie jämförbar med biverkningsfrekvensen som rapporterats i tidigare pediatrika studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Latanoprost (molekylvikt: 432,58) är en isopropylester-prodrug, som i sig är inaktiv, men efter hydrolys till sin syraform blir biologiskt aktiv.

Latanoprost absorberas väl genom hornhinnan och all aktiv substans som når kammarvattnet hydrolyseras under passagen genom hornhinnan.

Distribution

Studier på människa tyder på att högsta koncentrationen i kammarvattnet uppnås omkring två timmar efter topikal administrering. Efter topikal applicering på apor, distribueras latanoprost främst i främre segmentet, bindhinnan och ögonlocken. Endast små mängder av den aktiva substansen når det bakre segmentet.

Metabolism och eliminering

Det finns praktiskt taget ingen metabolism av syraformen av latanoprost i ögat. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. Halveringstiden i plasma är 17 minuter hos människa. De huvudsakliga metaboliterna 1,2-dinor och 1,2,3,4-tetranor metaboliterna, utövar i djurstudier ingen eller endast svag biologisk aktivitet och utsöndras främst i urinen.

Pediatrik population

En öppen farmakokinetikstudie på latanoprostsyrakoncentrationer gjordes på 22 vuxna patienter och 25 barnpatienter (från nyfödda till <18 år) med okulär hypertension och glaukom. Alla åldersgrupper

behandlades med latanoprost 50 mikrogram/ml, en droppe dagligen i varje öga i minst två veckor. Systemisk exponering av latanoprost var ungefär dubbelt så hög i åldersgruppen 3 till <12 år och sex gånger högre hos barn <3 år, jämfört med vuxna, men en bred säkerhetsmarginal för systemiska biverkningar bibehölls (se avsnitt 4.9). Mediantiden till maximal plasmakoncentration var 5 minuter efter dosering för samtliga åldersgrupper. Mediantiden för halveringstiden var kort (<20 minuter), och likvärdig för barn och vuxna, och resulterade inte i ackumulering av latanoprostsyra i kretsloppet vid steady-state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska toxiciteten av latanoprost har undersökts i flera djurarter. Generellt tolereras latanoprost väl med en säkerhetsmarginal mellan klinisk okulär dos och systemisk toxicitet på minst 1 000 gånger. Höga doser av latanoprost, cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst till obedövade apor har visat sig öka andningsfrekvensen, troligen på grund av kortvarig bronkkonstriktion. I djurstudier har latanoprost inte konstaterats ha sensibiliserande egenskaper.

Inga toxiska effekter i ögat har påvisats vid doser på upp till 100 mikrogram/öga/dag på kaniner och apor (klinisk dos är ungefär 1,5 mikrogram/öga/dag). Hos apa har dock latanoprost visat sig inducera ökad pigmentering av iris.

Mekanismen för ökad pigmentering verkar vara stimulering av melaninproduktionen hos melanocyterna i iris utan observerade proliferativa förändringar. Förändringen av färgen på iris kan vara bestående.

I kroniska okulära toxicitetsstudier har administrering av latanoprost med 6 mikrogram/öga/dag också visat sig inducera ökad palpebral fissur. Denna effekt är reversibel och inträffar vid doser över den kliniska dosen. Effekten har inte setts hos människa.

Latanoprost har visat sig vara negativt i tester av omvänd mutation hos bakterier, genmutationer i muslymfom och mikrokärntest hos mus. Kromosomavvikelser observerades *in vitro* med humana lymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F_{2α}, en naturligt förekommande prostaglandin, och indikerar att detta är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier på ej planlagd DNA-syntes *in vitro/in vivo* hos råttor var negativa och indikerar att latanoprost inte har mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier på mus och råttor var negativa.

Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudierna på råttor sågs ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Latanoprost inducerade dock embryoletala effekter hos kanin vid doser på 5 mikrogram/kg/dag och högre.

Dosen på 5 mikrogram/kg/dag (ungefär 100 gånger den kliniska dosen) orsakade signifikant embryofetal toxicitet kännetecknad av ökad incidens av sen resorption och abort, samt av minskad fostervikt.

Ingen teratogen potential har upptäckts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolhydroxistearat 40
Natriumklorid
Dinatriumedetat

Natriumdivätefosfatdihydrat
Vattenfri dinatriumfosfat
Saltsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro-studier har visat att en utfällning sker när ögondroppar innehållande tiomersal blandas med latanoprost. Om sådana läkemedel används, bör ögondropparna administreras med ett intervall på minst 5 minuter.

6.3 Hållbarhet

2 år

2,5 ml:

4 veckor efter första öppnande. Inga särskilda förvaringsanvisningar.

5 ml:

8 veckor efter första öppnande. Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Efter första öppnande krävs inga särskilda förvaringsanvisningar (se avsnitt 6.3).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Noviop är en klar, färglös, vattenlösning, som finns antingen som 2,5 ml motsvarande cirka 80 droppar eller som 5 ml motsvarande cirka 160 droppar. Tillhandahålls i en vit 5 ml flerdosbehållare (HDPE) med pump (PP, HDPE, LDPE) och grön tryckcylinder samt lock (HDPE), förpackad i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 3 flaskor med 2,5 ml lösning eller 1 eller 3 flaskor med 5 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HORUS PHARMA
22, allée Camille Muffat,
Inedi 5,
06200 Nice
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67936

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-12-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-20